

Состав

действующее вещество: тайгециклин;

1 флакон содержит 50 мг тайгециклина;

другие составляющие: лактоза, моногидрат; кислота хлористоводородная разбавлена; натрия гидроксид.

Лекарственная форма

Порошок для инфузий.

Основные физико-химические свойства: лиофилизат в виде слипшейся массы или порошка оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного использования, тетрациклины. Код АТХ J01A A12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Механизм действия.

Тайгециклин, антибиотик глицилциклинового ряда, ингибирует трансляцию белка в бактериях путем присоединения к рибосомной субъединице 30S и путем блокирования входа молекул амино-ацил-tРНК в сайт А рибосомы. Это препятствует включению аминокислотных остатков в наращиваемые пептидные цепи.

В целом считается, что тайгециклину присуще бактериостатическое действие. При исследовании влияния тайгециклина на *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* в концентрации, которая в 4 раза выше минимальной подавляющей концентрации (МПК), было выявлено снижение количества колоний на 2 log.

Механизм резистентности.

Тайгециклин способен преодолевать 2 основных механизма резистентности к тетрациклину: рибосомальная защита и активный вывод (эфлюкс). Для возбудителей семейства *Enterobacterales* существует перекрестная

резистентность между тайгециклином и миноциклинрезистентными изолятами, обусловленная эфлюксными насосами, обеспечивающими резистентность ко многим лекарственным средствам. Между тайгециклином и большинством классов антибиотиков нет перекрестной резистентности, в основе которой лежит мишень действия. Тайгециклин чувствителен к хромосомнокодированным эфлюксным насосам, обеспечивающим резистентность ко многим препаратам, представителям Proteae и Pseudomonas aeruginosa. Возбудители семейства Proteae (Proteus spp., Providencia spp. и Morganella spp.) в целом менее чувствительны к тайгециклину, чем другие представители Enterobacterales. Сниженную чувствительность в обеих группах связывают с суперэкспрессией неспецифического эфлюксного насоса AcrAB, что обеспечивает резистентность ко многим препаратам. Сниженная чувствительность Acinetobacter baumannii связана с суперэкспрессией эфлюксного насоса AdeABC.

Антибактериальная активность в сочетании с другими антибактериальными средствами

В исследованиях in vitro редко наблюдался антагонизм между тайгециклином и другими часто используемыми антибиотиками.

Пределные точки.

Европейским комитетом по проверке антимикробной чувствительности (EUCAST) были установлены следующие граничные точки для МПК:

Пределные точки EUCAST		
Патоген	Пределная точка минимальной подавляющей активности (МПК) (мг/л)	
	≤ S (чувствительный)	> R (устойчивый)
<i>Enterobacterales:</i>		
<i>Escherichia coli</i> та	£ 0,5	> 0,5
<i>Citrobacter koseri</i> : (†)		
<i>Staphylococcus</i> spp.	£ 0,5	> 0,5

<i>Enterococcus</i> spp.	£ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus</i> группы А, В, С та G	£ 0,125	> 0,125

(†) Для других Enterobacterales активность тайгециклина изменялась от незначительной для *Proteus* spp., *Morganella morganii* и *Providencia* до значительной для других видов.

Была установлена клиническая эффективность применения против анаэробных бактерий при полимикробных интраабдоминальных инфекциях, но корреляции между значениями МПК, данными по фармакокинетике/фармакодинамике и клиническими результатами нет. Следовательно, сведения о граничной точке для чувствительности не предоставляются. Следует отметить широкий диапазон МПК для организмов родов *Bacteroides* и *Clostridium*, которые могут включать значения, превышающие 2 мг/л тайгециклина.

Существует ограниченное количество данных по клинической эффективности тайгециклина против энтерококков. Однако клинические исследования показали, что полимикробные интраабдоминальные инфекции подвергаются лечению тайгециклином.

Чувствительность.

Частота приобретенной резистентности может изменяться в зависимости от местонахождение и периода отбора исследуемых микроорганизмов; также желательно иметь локальные сведения о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости, когда местная резистентность достигла такого уровня, что польза применения препарата по крайней мере при некоторых типах инфекций становится сомнительной, следует обратиться за помощью к эксперту.

Патогенные микроорганизмы.

Преимущественно чувствительные виды.

Грамположительные аэробы:

Enterococcus spp.†

*Staphylococcus aureus**

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

*Streptococcus agalactiae**

Группа *Streptococcus anginosus** (включает *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*)

*Streptococcus pyogenes**

Стрептококки группы *Viridans*

Грамотрицательные аэробы:

*Citrobacter freundii**

Citrobacter koseri

*Escherichia coli**

Анаэробы:

Clostridium perfringens†

Peptostreptococcus spp.†

Prevotella spp.

Виды, для которых приобретенная резистентность может быть проблемой

Грамнегативные аэробы

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

*Enterobacter cloacae**

Klebsiella aerogenes

*Klebsiella oxytoca**

*Klebsiella pneumoniae**

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробы:

Группа *Bacteroides fragilis*†

Виды, резистентные к природе.

Грамнегативные аэробы

Morganella morganii

Proteus spp.

Providencia spp.

Serratia marcescens

Pseudomonas aeruginosa

* Отмечены виды, относительно которых была показана удовлетворительная активность во время клинических исследований.

† См. «Пределные точки» выше.

Электрофизиология сердца.

В ходе рандомизированного плацебо- и активноконтролируемого четырехступенчатого перекрестного исследования интервала QTc с участием 46 здоровых добровольцев не было выявлено никакого значимого влияния на интервал QTc при применении разовой дозы тайгециклина 50 мг или 200 мг внутривенно.

Дети.

Тайгециклин (0,75; 1 или 1,25 мг/кг) применяли в ходе открытого исследования многократных нарастающих доз с участием 39 детей в возрасте от 8 до 11 лет с осложненными интраабдоминальными инфекциями или осложненными инфекциями кожи и мягких тканей. Все пациенты получали тайгециклин внутривенно от минимум 3 до 14 дней подряд с дополнительной возможностью перейти на пероральные антибиотики на четвертый день или позже.

Клиническое выздоровление оценивали между 10 и 21 днем после последней дозы. Сводные результаты клинического ответа в модифицированной популяции пациентов, начавших лечение (mITT), представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Клиническое выздоровление, популяция mITT.

Показания	0,75 мг/кг, n/N (%)	1 мг/кг, n/N (%)	1,25 мг/кг, n/N (%)
Осложненные инфекции брюшной полости	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
В общем	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Приведенные выше данные по эффективности следует учитывать с осторожностью, поскольку в этом исследовании было разрешено применить сопутствующие антибиотики; кроме того, следует учитывать небольшое количество пациентов.

Фармакокинетика.

Абсорбция.

Биодоступность тайгециклина составляет 100%, поскольку его применяют внутривенно.

Деление.

Связывание тайгециклина с белками плазмы *in vitro* составило примерно 71–89% при концентрациях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований (от 0,1 до 1,0 мкг/мл). Фармакокинетические исследования на животных и с участием людей показали, что тайгециклин быстро распределяется в тканях.

При применении разовой дозы или при многократном применении ¹⁴C-тайгециклина крыс радиоактивность хорошо распределялась в большинстве тканей; наибольшее количество было обнаружено в костном мозге, слюнных железах, щитовидной железе, селезенке и почках. У людей объем распределения тайгециклина в равновесном состоянии в среднем составляет 500-700 л (7-9 л/кг), что указывает на активное распределение тайгециклина вне плазмы и накопление его в тканях.

Данных о способности тайгециклина проникать через гематоэнцефалический барьер у людей нет.

В клинико-фармакологических исследованиях с применением терапевтической дозы (100 мг, в дальнейшем – по 50 мг каждые 12 часов) было установлено, что Стах тайгециклина в сыворотке крови в равновесном состоянии составляет 866 ± 233 нг/мл при инфузии препарата в течение 30 мин и $63\ 97$ нг/мл при инфузии в течение 60 мин. Значение AUC_{0-12h} в равновесном состоянии составляет 2349 ± 850 нг·час/мл.

Биотрансформация.

Предполагается, что в среднем менее 20% тайгециклина метаболизируется перед выведением из организма. После введения ¹⁴C-тайгециклина здоровым добровольцам мужского пола в моче и когда был обнаружен неизмененный ¹⁴C-меченый материал; также присутствовали глюкуронид, N-ацетиловый метаболит и эпимер тайгециклина.

Исследования на микросомах печени человека *in vitro* показывают, что тайгециклин не ингибирует метаболизм, опосредованный любой из шести изоформ цитохрома P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 путем конкурентного ингибирования. Кроме того, тайгециклин не зависит от никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата при подавлении CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, что позволяет предположить отсутствие суицидного ингибирования этих CYP энзимов.

Вывод.

Определение общей радиоактивности в кале и моче после применения ¹⁴C-тайгециклина показывает, что 59% дозы выводится с калом и желчью, а 33% с мочой. В общем, основной путь выведения тайгециклина – это экскреция неизмененного тайгециклина с желчью. Вспомогательные пути – образование глюкуронида и выведение в неизмененном виде почками. Общий клиренс тайгециклина при в/в применении составляет 24 л/час, а почечный клиренс – примерно 13% от общего. Тайгециклину свойственна полиэкспоненциальная элиминация из сыворотки; при применении нескольких доз средний период полувыведения составляет 42 ч, хотя существует значительная межиндивидуальная вариабельность.

Результаты исследований *in vitro* с использованием клеток Caco-2 демонстрируют, что тайгециклин не ингибирует поток дигоксина, что свидетельствует о том, что тайгециклин не является ингибитором P-гликопротеина. Результаты, полученные *in vitro*, согласуются с информацией об отсутствии влияния тайгециклина на клиренс дигоксина, полученной в рамках описанного ниже исследования взаимодействия лекарственных средств *in vivo* (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие

виды взаимодействий»).

На основании результатов исследования *in vitro* с использованием клеточной линии, характеризующейся чрезмерной экспрессией Р-гликопротеина, тайгециклин является субстратом Р-гликопротеина. Потенциальный вклад опосредованного Р-гликопротеином транспорта в распределение тайгециклина *in vivo* неизвестен. Сопутствующее применение ингибиторов Р-гликопротеина (например, кетоконазола или циклоспорина) или индукторов Р-гликопротеина (например, рифампицина) может повлиять на фармакокинетику тайгециклина.

Особые группы пациентов.

Нарушение функции печени.

Фармакокинетическое распределение разовой дозы тайгециклина не изменялось у пациентов с незначительными нарушениями функции печени. Однако у пациентов с умеренными и значительными нарушениями функции печени (В и С согласно классификации Чайлда-Пью) системный клиренс тайгециклина уменьшается на 25% и 55% соответственно, а период полувыведения тайгециклина удлиняется на 23% и 43% соответственно (см. См. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек.

Фармакокинетическое распределение разовой дозы тайгециклина не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин, n=6). При тяжелых нарушениях функции почек значение AUC было на 30% выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек (см. «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста.

В целом не выявлено различий между фармакокинетическими показателями здоровых добровольцев пожилого возраста и младшего возраста (см. «Способ применения и дозы»).

Дети.

Фармакокинетика тайгециклина изучалась в ходе двух исследований. Первое исследование включало детей 8-16 лет (n=24), получавших тайгециклин разово (0,5 мг/кг, 1 мг/кг или 2 мг/кг, до максимальной дозы 50 мг, 100 мг и 150 мг соответственно) внутривенно в течение 30 минут. Второе исследование было проведено у детей 8-11 лет, получавших тайгециклин многократно (0,75 мг/кг, 1 мг/кг или 1,25 мг/кг, до максимальной дозы 50 мг) каждые 12 часов внутривенно

в течение 30 минут. В ходе этих исследований погрузочные дозы не использовали. Фармакокинетические параметры представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Доза нормализована на 1 мг/кг, среднее значение \pm СВ C_{max} и AUC тайгециклина у детей.

Возраст (годы)	N	C_{max} (нг/мл)	AUC (нг•час/мл)*
Одноразовая доза			
8-11	8	3881 \pm 6637	4034 \pm 2874
12-16	16	8508 \pm 11 433	7026 \pm 4088
Множественная доза			
8-11	42	1911 \pm 3032	2404 \pm 1000

* Одноразовая доза - AUC_{0-∞}, множественная доза - AUC_{0-12h}.

Целевая AUC_{0-12h} у взрослых после применения рекомендуемой дозы нагрузки 100 мг и дозы 50 мг каждые 12 часов составляла примерно 2500 нг•час/мл.

Анализ популяции для оценки фармакокинетики в обоих исследованиях определил массу тела как ковариата клиренса тайгециклина у детей от 8 лет. Режим дозирования 1,2 мг/кг тайгециклина каждые 12 часов (до максимальной дозы в 50 мг каждые 12 часов) для детей 8-12 лет и 50 мг каждые 12 часов для подростков 12-18 лет, вероятно, приведет к экспозиции препарата подобной наблюдающейся у взрослых при утвержденном режиме дозирования.

В ходе этих исследований у некоторых детей наблюдались более высокие значения C_{max} , чем у взрослых. Поэтому детям выбирать скорость проведения инфузии тайгециклина следует с осторожностью.

Пол.

Не выявлено клинически значимых различий между клиренсом тайгециклина у мужчин и женщин. Было определено, что AUC у женщин была на 20% выше, чем

у мужчин.

Раса.

Клиренс тайгециклина не зависит от расы.

Масса тела.

Клиренс, клиренс с уточнением в зависимости от массы тела и AUC у пациентов с разной массой тела, включая пациентов с массой ≥ 125 кг, существенно не отличались. У пациентов с массой ≥ 125 кг значение AUC было ниже на 24%. Данных для пациентов с массой тела 140 кг и больше нет.

Показания

Тигацил назначают взрослым и детям в возрасте от 8 лет для лечения (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакодинамика»):

осложненных инфекций кожи и мягких тканей, за исключением инфицированной диабетической стопы (см. раздел «Особенности применения»); осложненных интраабдоминальных инфекций.

Тигацил следует применять только в случаях, когда другие антибиотики не приемлемы к применению (см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции» и «Фармакодинамика»).

Следует обратить внимание на официальные рекомендации по соответствующему применению антибактериальных средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав».

Пациенты с гиперчувствительностью к антибиотикам тетрациклинового ряда могут обладать гиперчувствительностью к тайгециклину.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых.

Одновременное применение тайгециклина и варфарина (25 мг однократно) здоровым добровольцам приводило к снижению клиренса R-варфарина и S-варфарина на 40% и 23% и повышению AUC на 68% и 29% соответственно. Механизм этого взаимодействия до сих пор не известен. Согласно имеющимся

данным, нельзя предположить, что это взаимодействие может привести к существенным изменениям международного нормализованного соотношения. Однако поскольку тайгециклин может удлинять как протромбиновое время, так и активированное частичное тромбопластиновое время, при одновременном применении тайгециклина с антикоагулянтами следует тщательно контролировать результаты исследований коагуляции (см. раздел «Особенности применения»). Варфарин не влиял на фармакокинетический профиль тайгециклина.

Тайгециклину не присущ экстенсивный метаболизм. Следовательно, ожидается, что активные вещества, являющиеся ингибиторами или индукторами изоформ CYP450, не будут влиять на его клиренс. Тайгециклин *in vitro* не проявляет свойств конкурентного ингибитора или ингибитора необратимого действия в отношении энзимов CYP450 (см. раздел «Фармакокинетика»).

Тайгециклин в рекомендованных дозах не влияет на скорость или степень абсорбции или клиренса дигоксина (0,5 мг, а затем по 0,25 мг ежедневно) при применении здоровым взрослым добровольцам. Дигоксин не влияет на фармакокинетический профиль тайгециклина. Следовательно, при одновременном применении тайгециклина с дигоксином потребности в коррекции дозы нет.

Сопутствующее применение антибиотиков с пероральными противозачаточными средствами может снизить эффективность противозачаточных средств.

Одновременное применение тайгециклина и ингибиторов кальциневрина, таких как такролимус или циклоспорин может привести к повышению минимальных концентраций ингибиторов кальциневрина в сыворотке крови. Таким образом, концентрацию ингибитора кальциневрина в сыворотке крови следует контролировать во время лечения тайгециклином во избежание токсичности препарата.

Согласно результатам исследования *in vitro*, тайгециклин является субстратом Р-гликопротеина. Комбинированное применение с ингибиторами Р-гликопротеина (например, кетоконазолом или циклоспорином) или индукторами Р-гликопротеина (например, рифампицином) может повлиять на фармакокинетику тайгециклина (см. раздел «Фармакокинетика»).

Особенности по применению

В ходе клинических исследований с участием пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, осложненными интраабдоминальными инфекциями, инфицированной диабетической стопой, госпитальной пневмонией

и в ходе исследований с участием пациентов со стойкими патогенами, более высокий процент летальности наблюдался среди пациентов, которые применяли с пациентами, применявшими препарат сравнения. Причины этого остаются неизвестными, но нельзя исключить более низкую эффективность и безопасность по сравнению с препаратами сравнения, применявшимися в исследованиях.

Суперинфекция.

В ходе клинических исследований у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями ухудшенное заживление хирургической раны ассоциировалось с суперинфекцией. За пациентами с ухудшением заживления следует наблюдать с целью выявления суперинфекции (см. раздел «Побочные реакции»).

Пациенты, у которых развиваются суперинфекции, в частности, госпитальная пневмония, вероятно имеют худшие результаты лечения. За пациентами следует тщательно наблюдать развитие суперинфекции. Если после начала применения тайгециклина определяется другая локализация инфекции, кроме осложненных инфекций кожи и мягких тканей или осложненных интраабдоминальных инфекций, следует рассмотреть возможность применения альтернативной антибактериальной терапии, для которой была продемонстрирована эффективность лечения специфического типа имеющейся (-ой) инфекции (-й).

Анафилаксия.

При применении тайгециклина сообщалось о развитии анафилактических/анафилактоидных реакций, потенциально опасных для жизни (см. раздел «Противопоказания» и «Побочные реакции»).

Печеночная недостаточность.

Сообщалось о случаях поражения печени, преимущественно холестатического типа, включая случаи печеночной недостаточности с летальным исходом у пациентов, применявших тайгециклин. Хотя развитие печеночной недостаточности у пациентов, применявших тайгециклин, может быть обусловлено основными заболеваниями или препаратами, применявшимися одновременно, необходимо учитывать возможное влияние тайгециклина на развитие этого состояния (см. раздел «Побочные реакции»).

Антибиотики класса тетрациклинов.

Антибиотики класса глицилциклинов структурно сходны с антибиотиками тетрациклинового ряда. При применении тайгециклина могут возникать

побочные реакции, подобные наблюдаемым при применении антибиотиков тетрациклинового ряда. Побочные реакции могут включать повышенную чувствительность к свету, псевдотумору мозга, панкреатиту и антианаболическому действию, которое приводило к повышению уровня азота мочевины в крови, азотемии, ацидозу и гиперфосфатемии (см. раздел «Побочные реакции»).

Панкреатит.

Острый панкреатит, который может быть тяжелой, возникал (частота неизвестна) ассоциировано с применением тайгециклина (см. раздел «Побочные реакции»). Необходимо рассмотреть возможность диагноза острый панкреатит пациентам, применяющим тайгециклин, если у них наблюдают развитие клинических симптомов, признаков или отклонений в лабораторных анализах, характерных для острого панкреатита. Большинство известных случаев панкреатита развивались, по меньшей мере, через 1 неделю применения тайгециклина. В некоторых случаях панкреатит развивался у пациентов, не имевших известных факторов риска развития панкреатита. Обычно после прекращения применения тайгециклина состояние пациентов улучшается. Следует рассмотреть возможность прекратить применение тайгециклина при подозрении на развитие панкреатита.

Коагулопатия

Тайгециклин может удлинять как протромбиновое время (ПЧ), так и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТЧ). Кроме того, сообщалось о гипофибриногенемии при применении тайгециклина. Поэтому параметры свертывания крови, такие как ПЧ или другой соответствующий показатель антикоагуляционного теста, включая фибриноген в крови, следует контролировать до начала лечения тайгециклином и регулярно во время лечения. Особая осторожность рекомендуется у пациентов с серьезными заболеваниями и у пациентов, также применяющих антикоагулянты.

Основные болезни.

Опыт применения тайгециклина при инфекциях у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями ограничен.

Клинические исследования применения тайгециклина для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей чаще всего проводили с участием пациентов с воспалением подкожной ткани (58,6%) и последующими тяжелыми абсцессами (24,9%). Пациенты с тяжелыми основными заболеваниями, такими как нарушения иммунитета, инфицированные пролежни, или пациенты,

нуждавшиеся в лечении более 14 дней (например, с некротическим фасцитом), не принимали участия в исследованиях. Также было вовлечено ограниченное количество пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет (25,8%), заболевания периферических сосудов (10,4%), пациенты, применявшие наркотические препараты внутривенно (4,0%) и с ВИЧ-инфекцией (1,2%). Также имеется ограниченный опыт лечения пациентов с сопутствующей бактериемией (3,4%). Следовательно, лечение таких пациентов требует осторожности. Результаты масштабного исследования с привлечением пациентов с инфицированной диабетической стопой показали меньшую эффективность тайгециклина по сравнению с референтным препаратом, поэтому не рекомендуется применять пациентам этой группы (см. раздел «Показания»).

Клинические исследования применения тайгециклина для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций чаще всего проводили с участием пациентов с осложненным аппендицитом (50,3%), а также пациентов с менее распространенными диагнозами, такими как осложненный холецистит (9,6%), перфорация кишечника (9,6%), интраабдоминальный абсцесс (8,7%), перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (8,3%), перитонит (6,2%) и осложненный дивертикулит (6,0%). У 77,8% этих пациентов был перитонит, выявлявшийся при хирургическом вмешательстве. В исследование было вовлечено ограниченное количество пациентов с тяжелыми основными заболеваниями: нарушением иммунитета, тяжестью клинического состояния по шкале APACHE II > 15 (3,34%), хирургически выявленными множественными интраабдоминальными абсцессами (11,4%). Также имеется ограниченный опыт лечения пациентов с сопутствующей бактериемией (5,6%). Следовательно, при лечении таких пациентов следует проявлять осторожность.

В случае применения тайгециклина пациентам с осложненными интраабдоминальными инфекциями тяжелой степени, возникшими вследствие перфорации кишечника, начальной стадии сепсиса или септического шока, следует рассмотреть возможность применения комбинированного антибактериального лечения (см. раздел Побочные реакции).

Воздействие холестаза на фармакокинетику тайгециклина точно не установлено. Выделение тайгециклина с желчью составляет примерно 50% от общего количества выделяемого из организма. Следовательно, необходимо тщательно наблюдать за пациентами с холестазом.

При применении многих антибактериальных препаратов сообщалось о развитии псевдомембранозного колита, что по степени тяжести может быть от легкого до опасного для жизни. Следовательно, важно рассматривать возможность установления такого диагноза пациентам с диареей в течение или после

применения какого-либо антибактериального препарата (см. «Побочные реакции»).

Применение тайгециклина может привести к усиленному росту нечувствительных организмов, включая грибы. Во время лечения следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов (см. «Побочные реакции»).

Результаты исследования тайгециклина на крысах показали изменение окраски костей. Применение тайгециклина при развитии зубов может привести к стойкому изменению окраски зубов у людей (см. «Побочные реакции»).

Дети.

Клинический опыт применения тайгециклина для лечения инфекций у детей от 8 лет очень ограничен (см. разделы «Побочные реакции» и «Фармакодинамика»). Поэтому следует ограничить применение этого препарата теми клиническими случаями, когда отсутствует альтернативная антибактериальная терапия.

Такие побочные реакции, как тошнота и рвота, часто наблюдаются у детей и подростков (см. раздел «Побочные реакции»). Необходимо учесть возможное развитие дегидратации. Детям лучше вводить препарат с помощью внутривенной инфузии продолжительностью более 60 минут.

Как и у взрослых, у детей наблюдались частые случаи боли в брюшной полости. Такая боль может свидетельствовать о панкреатите. При развитии панкреатита применение тайгециклина следует прекратить.

Перед началом и во время тайгециклина необходимо регулярно проводить функциональные печеночные пробы, проверять параметры коагуляции, показатели крови, уровни амилазы и липазы.

Тигацил не следует применять детям до 8 лет из-за отсутствия информации о безопасности и эффективности препарата для этой возрастной группы, а также потому, что тайгециклин может быть связан с устойчивым изменением окраски зубов (см. раздел «Побочные реакции»).

Информация о вспомогательных веществах.

Тигацил содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 5 мл раствора. Пациентам, соблюдающим диету с низким содержанием натрия, можно сообщить, что это лекарственное средство практически не содержит натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Информация о применении тайгециклина беременным нет или ее количество ограничено. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Как и антибиотики тетрациклинового ряда, тайгециклин может вызывать стойкое поражение зубов (изменение окраски и дефекты эмали) и задерживать процессы оссификации у плода при экспозиции *in utero* во второй половине беременности, а также у детей до 8 лет вследствие накопления в тканях кальция и образованием хелатных комплексов, содержащих кальций (см. раздел «Особенности применения»). Тайгециклин не следует применять беременным, кроме клинических случаев, когда женщина нуждается в применении тайгециклина.

Период кормления грудью. Неизвестно, проникает ли тайгециклин/метаболиты в грудное молоко. Доступные данные, полученные из исследований на животных, показывают, что тайгециклин/метаболиты проникают в молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев у человека. Необходимо принять решение прекратить кормление грудью или прекратить/прервать терапию тайгециклином, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

фертильность. Воздействие тайгециклина на фертильность человека не изучалось. Доклинические исследования тайгециклина, проведенные на крысах, не указывают на вредное влияние на фертильность или репродуктивную функцию. У крысных самок не наблюдалось связанных с препаратом эффектов на яичники или овариальные циклы при применении в дозах, которые до 4,7 раз превышали суточную дозу для человека на основе значения AUC.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами

При применении тайгециклина может возникнуть головокружение, что может влиять на способность управлять автотранспортом и другими механизмами (см. «Побочные реакции»).

Способ применения и дозы

Дозировка.

Взрослые.

Начальная рекомендуемая доза составляет 100 мг, далее следует применять по 50 мг каждые 12 часов в течение 5-14 дней.

Дети и подростки (возраст от 8 до 18 лет).

Дети от 8 до 12 лет: 1,2 мг/кг тайгециклина каждые 12 часов внутривенно, максимальная доза – 50 мг каждые 12 часов в течение 5–14 дней.

Подростки от 12 до 18 лет: 50 мг каждые 12 часов в течение 5–14 дней.

Продолжительность лечения следует выбирать в зависимости от тяжести заболевания, локализации инфекции и клинического ответа пациента.

Пациенты пожилого возраста.

Коррекция дозы пациентам пожилого возраста не требуется (см. раздел Фармакокинетика).

Нарушение функции печени.

Пациентам с легким или умеренным поражением печени (степень А и В по классификации Чайлда – Пью) коррекция дозы не требуется.

Пациентам (включая детей) с тяжелой печеночной недостаточностью (степень С по классификации Чайлда – Пью) дозу тайгециклина следует снизить на 50%. Дозу препарата для взрослых следует снизить до 25 мг каждые 12 часов после дозы нагрузки 100 мг. Препарат следует применять с осторожностью и контролировать ответ на лечение у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (степень С по классификации Чайлда – Пью) на введение (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек.

Пациентам с нарушением функции почек и находящимся на гемодиализе пациентам коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Способ применения.

Тайгециклин применяют только путем внутривенной инфузии продолжительностью от 30 до 60 минут (см. раздел «Особенности применения»). Детям желательно вводить тайгециклин в виде внутривенной инфузии продолжительностью более 60 минут (см. раздел «Особенности применения»).

Информацию о восстановлении и разведении лекарственного средства перед применением.

Для достижения концентрации тайгециклина 10 мг/мл порошок следует восстановить с помощью 5,3 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций (9 мг/мл), 5% раствора декстрозы для инъекций (50 мг/мл) или раствора Рингера с лактозой для инъекций. Содержимое флакона следует осторожно перемешать, вращая его до полного растворения порошка. Затем 5 мл полученного раствора

немедленно отобрать из флакона и ввести в пакет для внутривенных инфузий объемом 100 мл или другой подходящий контейнер для инфузии (например, в стеклянный флакон).

Чтобы получить дозу 100 мг, следует восстановить 2 флакона в пакете для внутривенных инфузий объемом 100 мл или в другом соответствующем контейнере для инфузии (например, в стеклянном флаконе).

Примечание: флакон содержит 6% избытка, так что 5 мл приготовленного раствора является эквивалентом 50 мг действующего вещества.

Восстановленный раствор должен иметь окрас от желтой до оранжевой; если раствор имеет другую окраску, его следует выбросить. Перед введением препараты для парентерального применения необходимо визуально проверить наличие механических включений и изменение цвета (например на зеленый или черный).

Тайгециклин следует вводить внутривенно через отдельную систему для внутривенных инъекций или через Y-образный катетер. Если одна система используется для последовательного введения нескольких действующих веществ, то перед и после введения тайгециклина ее следует промыть 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций (9 мг/мл) или 5% раствором декстрозы для инъекций (50 мг/мл). При выполнении инъекций через общую систему необходимо использовать растворы для инфузий, совместимые как с тайгециклином, так и другими лекарственными средствами, которые вводят через эту систему (см. раздел «Несовместимость»).

Флакон с лекарственным средством предназначен для разового использования; любой неиспользованный препарат или его остатки следует утилизировать согласно местным требованиям.

Совместимые растворы для внутривенного введения:

- 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций (9 мг/мл);
- 5% раствор декстрозы для инъекций (50 мг/мл);
- раствор Рингера с лактозой для инъекций

При введении через Y-образный катетер совместимость раствора тайгециклина, приготовленного с использованием 0,9% раствора натрия хлорида, подтверждена для таких препаратов или растворителей: амикацин, добутамин, допамина гидрохлорид, гентамицин, галоперидол, раствор Рингера с лактозой, хлор морфин, норепинефрин, пиперациллин/тазобактам (врачебная форма, содержащая ЭДТА), калия хлорид, пропофол, ранитидина гидрохлорид,

теофиллин и тобрамицин.

Дети

Безопасность и эффективность применения Тигацил детям младше 8 лет не была установлена. Данные об этом отсутствуют.

Тигацил не следует применять детям до 8 лет из-за изменения окраски зубов (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

Передозировка

Специфической информации по лечению передозировки нет. При однократном введении 300 мг тайгециклина в течение 60 минут внутривенно здоровым добровольцам наблюдалось увеличение частоты тошноты и рвоты.

Тайгециклин не удаляется с помощью гемодиализа в значительном количестве.

Побочные эффекты

В течение 3 и 4 фаз клинических исследований тайгециклина было пролечено 2393 пациента с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и осложненными интраабдоминальными инфекциями.

В ходе клинических исследований наиболее частыми побочными реакциями, связанными с применением лекарственного средства, были тошнота (21%) и рвота (13%). Эти реакции были в большинстве случаев легкой или средней степени, обычно развивались в начале лечения (через 1-2 дня) и были обратимыми.

Побочные реакции, о которых сообщалось при применении тайгециклина, включая обнаруженные во время клинических исследований и исследований после выхода препарата на рынок, приведены с частотой: очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ и $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ и $< 1/100$; редко: $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$; очень редко: $< 1/10000$; частота неизвестна (нельзя оценить исходя из имеющихся данных).

Побочные реакции на лекарственное средство, обнаруженные после выхода препарата на рынок, отмечены символом «*».

Инфекции и инвазии.

Часто: сепсис/септический шок, пневмония, абсцесс, инфекции.

Со стороны крови и лимфатической системы.

Часто: удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, удлинение протромбинового времени.

Нечасто: тромбоцитопения; повышение международного нормализованного соотношения.

Редко: гипофибриногенемия.

Частота неизвестна: гипофибриногенемия.

Со стороны иммунной системы.

Частота неизвестна: анафилактические/анафилактоидные реакции* (см. «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Нарушения обмена веществ и алиментарные нарушения.

Часто гипогликемия, гипопротеинемия.

Со стороны нервной системы.

Часто: головокружение.

Со стороны сосудистой системы.

Часто: флебит.

Нечасто: тромбофлебит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Очень часто: тошнота, рвота, диарея.

Часто: боли в брюшной полости, диспепсия, анорексия.

Нечасто острый панкреатит (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны гепатобилиарной системы.

Часто: повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови, повышение уровня аланинамино-трансферазы (АлАТ) в сыворотке крови, гипербилирубинемия.

Нечасто: желтуха, поражения печени, в основном холестатические.

Частота неизвестна: печеночная недостаточность* (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны кожи и подкожных тканей.

Часто: зуд, сыпь.

Частота неизвестна: тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса – Джонсона*.

Общие нарушения и реакции в месте введения.

Часто: ухудшение заживления, реакции в месте инъекции, головные боли.

Нечасто: воспаление в месте инъекции, боль в месте инъекции, отек в месте инъекции, флебит в месте инъекции.

Лабораторное исследование.

Часто повышение уровня амилазы в сыворотке крови, повышение уровня азота мочевины в крови.

Побочные реакции, свойственные антибиотикам.

Псевдомембранозный колит от незначительной степени тяжести до представляющего угрозу для жизни (см. раздел «Особенности применения»).

Чрезмерный рост нечувствительных к антибиотикам микроорганизмов, включая грибы (см. раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции, свойственные антибиотикам тетрациклинового ряда.

Антибиотики класса глицилциклинов структурно сходны с антибиотиками тетрациклинового ряда. Побочные реакции, возникающие при применении антибиотиков тетрациклинового ряда, могут включать повышенную фоточувствительность, доброкачественную внутричерепную гипертензию, панкреатит и антианаболическое действие, которое приводило к повышению уровня азота мочевины в крови, азотемии, ацидозу и гиперфосфатемии (см. раздел «Особенности применения»).

Применение тайгециклина в период развития зубов может привести к стойкому изменению окраски зубов (см. раздел «Особенности применения»).

В ходе 3 и 4 фазы клинических исследований с привлечением пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и осложненными интраабдоминальными инфекциями о возникновении серьезных побочных реакций, связанных с инфекциями, чаще сообщали для пациентов, применявших

тайгециклин (7,1%) по отношению к препаратам сравнения (5,3%). Существенные различия наблюдались относительно частоты сепсиса/септического шока при применении тайгециклина (2,2%) и препаратов сравнения (1,1%).

В посттерапевтический период нарушения АсАТ и АлАТ возникали чаще у пациентов, применявших тайгециклин, по сравнению с пациентами, применявшими препарат сравнения и у которых такие нарушения возникали чаще во время терапии.

В ходе 3 и 4 фазы клинических исследований с привлечением пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и осложненными интраабдоминальными инфекциями летальные исходы наблюдались у 2,4% (54/2216) пациентов, применявших тайгециклин и у 1,7% (37) /2206) пациентов, применявших активные препараты сравнения.

Дети.

Данные по безопасности, полученные в ходе двух фармакокинетических исследований (см. раздел «Фармакокинетика»), очень ограничены. Никаких новых или непредвиденных проблем с безопасностью тайгециклина в течение этих исследований не наблюдалось

Безопасность применения тайгециклина изучалась в ходе открытого фармакокинетического исследования с однократным применением нарастающих доз с участием 25 детей в возрасте от 8 до 16 лет, недавно выздоровевших от инфекций. Профиль побочных реакций тайгециклина у них в целом совпадал с таковым у взрослых.

Безопасность тайгециклина также изучалась в ходе открытого фармакокинетического исследования с многократным применением нарастающих доз с участием 58 детей в возрасте от 8 до 11 лет с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей (n=15), осложненными интраабдоминальными инфекциями (n=24) пневмонией (n=19). Профиль побочных реакций тайгециклина у этих детей в целом совпадал с таковым у взрослых, за исключением тошноты (48,3%), рвоты (46,6%) и повышения уровня липазы в сыворотке крови (6,9%), которые наблюдались с большей частотой, чем у взрослых.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения польза/риск при применении этого

лекарственного средства.

Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать обо всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства через автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Срок годности

24 месяца.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Приготовленный раствор следует использовать немедленно.

Несовместимость

Следующие активные вещества нельзя вводить одновременно с тайгециклином через один и тот же Y-образный катетер: амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В, диазепам, эзомепразол, омепразол и растворы для внутривенного введения, которые могут привести к увеличению значения рН свыше 7.

Этот препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, для которых не была доказана совместимость с тайгециклином.

Упаковка

порошок в стеклянных флаконах; по 10 флаконов в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Вайет Ледерле С.Р.Л.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Виа Франко Горгоне Зет. Ай. - 95100 Катания (СиТи), Италия.